

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Issue défavorable d'une grossesse triple

X. CAPELLE (1), J-V. BAVI (2), J-P. SCHAAPS (3), F. KRIDELKA (4), J-M. FOIDART (5)

RÉSUMÉ : L'anomalie du pédicule embryonnaire est une malformation rarement décrite dans le cas d'une grossesse triple obtenue par technique de procréation médicalement assistée. La relation entre malformation congénitale, grossesse multiple et procréation médicalement assistée est brièvement discutée.
MOTS-CLÉS : *Anomalie du pédicule embryonnaire - Grossesse triple - Empreinte génomique - Procréation médicalement assistée*

UNFAVOURABLE OUTCOME OF A TRIPLET GESTATION
SUMMARY : Body stalk anomaly is rarely described in triplet gestation after medically assisted procreation. The relationship between congenital anomaly, multiple pregnancy, and medically assisted procreation is briefly discussed.
KEYWORDS : *Bodystalk anomaly - Triplet gestation - Genomic imprinting - Assisted medical procreation*

CAS CLINIQUE

Une patiente de 26 ans qui présente des antécédents et des facteurs de risques importants (toxicomanie ancienne à la cocaïne et à l'héroïne, tabagisme de 40 à 50 cigarettes par jour, Hépatite B, asthme, résection transhystéroscopique de synéchies utérines, appendicectomie et cholécystectomie) est adressée à la consultation d'échographie obstétricale pour mise au point. Elle est porteuse d'une grossesse triple obtenue par procréation médicalement assistée (PMA) avec réimplantation de deux embryons après fécondation *in vitro* (FIV).

L'examen objective une grossesse trichoriale triamniotique évolutive de 15 semaines d'aménorrhée. Un des trois fœtus est porteur d'une malformation complexe avec cordon ombilical court, éviscération thoraco-abdominale et exencéphalie suggérant un diagnostic d'anomalie du pédicule embryonnaire («body stalk anomaly»).

Une échographie réalisée à 19 semaines confirme la malformation et permet d'identifier les deux fœtus sains comme étant de sexe différent. On en déduit logiquement que le fœtus atteint est issu d'une grossesse gémellaire monozygotique bichoriale biamniotique.

Une proposition d'interruption sélective de grossesse (ISG) du fœtus atteint est approuvée

lors du colloque multidisciplinaire de médecine fœtale. Celle-ci est réalisée sous contrôle échographique par injection intracardiaque de 14 ml de lidocaïne 2 % à 19 semaines. Un prélèvement de liquide amniotique prélevé dans la poche du fœtus atteint révélera un caryotype XX normal.

Un contrôle échographique réalisé à 23 semaines montre une évolution normale pour les deux fœtus vivants.

La patiente est admise en urgence au service de soins maternels intensifs pour contractions utérines et métrorragies à 24 semaines. La mise en route d'un traitement tocolytique et antibiotique n'empêchera pas l'accouchement 48 heures plus tard d'une petite fille et d'un petit garçon respectivement de 570 et 670 grammes qui décéderont très peu de temps après la naissance. L'examen anatomopathologique des placentas permettra de confirmer le diagnostic de chorioamniotite aiguë. L'autopsie fœtale a été refusée par les parents.

DISCUSSION

L'anomalie du pédicule embryonnaire (APE) est un syndrome rare et léthal caractérisé par une éviscération plus ou moins complète du contenu thoraco-abdominal, un cordon court qui semble fixer le fœtus au placenta, des malformations crânio-faciales ainsi que des déformations du squelette axial et des membres. La pathogénie est liée à un trouble précoce de la délimitation qui transforme le disque embryonnaire plat en une structure à trois dimensions aboutissant à la fermeture de la paroi abdominale et à la pédiculation du cordon (1).

La littérature rapporte un petit nombre de cas d'APE dans les grossesses multiples (2) et parmi celles-ci, très peu concernent des grossesses

(1) Chef de Clinique, (4) Professeur, Chef de Service, Département de Gynécologie-Obstétrique, Université de Liège, CHU de Liège.

(2) Etudiant en Médecine, Université de Liège.

(3) Professeur, Service d'Embryologie Humaine, Département de Gynécologie-Obstétrique, Université de Liège, CHU de Liège.

(5) Professeur, Chef de Service, Service de Maternité, CHR Citadelle, Liège.

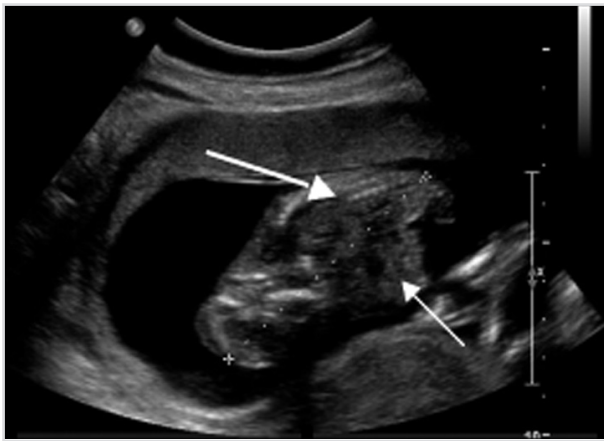


Figure 1. Echographie à 15 semaines montrant une importante éviscération thoraco-abdominale et une interruption abrupte de la colonne dans l'axe de la coupe (flèche épaisse) indiquant une déformation scoliotique.

ses jumeaux monozygotiques discordants pour cette anomalie (3). Il existe pourtant une augmentation des malformations, en particulier des malformations de la ligne médiane et de la paroi abdominale, en cas de grossesse gémellaire monozygotique (MZ).

La discordance observée- un jumeau est atteint et l'autre pas ou de manière différente, dans plus de 80 % des cas- implique la remise en cause de l'identité génotypique et phénotypique en cas de grossesse gémellaire MZ.

En ce qui concerne les anomalies de la ligne médiane la discordance pourrait s'expliquer par la grande proximité des deux embryons durant la blastogénèse. Cette proximité induit des interférences dans les processus d'orientation embryonnaire dans les trois axes de l'espace qui pourraient exercer une influence négative sur les processus de fermeture des feuillets latéraux aboutissant normalement à la séparation des coelomes intra- et extra- embryonnaires (4).

D'autre part, plusieurs mécanismes de remaniement postzygotique permettent d'expliquer les discordances génomiques observées.

La survenue d'événements génétiques (perte d'un chromosome, néo-mutation, biais d'inactivation du chromosome X en cas de maladie récessive liée à l'X...) au niveau de certains blastomères avant le clivage de l'œuf pourrait expliquer les différences génomiques ou chromosomiques des deux populations cellulaires à l'origine de chaque embryon (5).

Dans le cadre d'une grossesse triple avec un fœtus atteint d'une malformation létale, le choix d'une interruption sélective de grossesse a pour objectif de favoriser l'issue des fœtus sains en diminuant la prématurité, la morbidité et la mortalité périnatale (6). L'injection intracardiaque

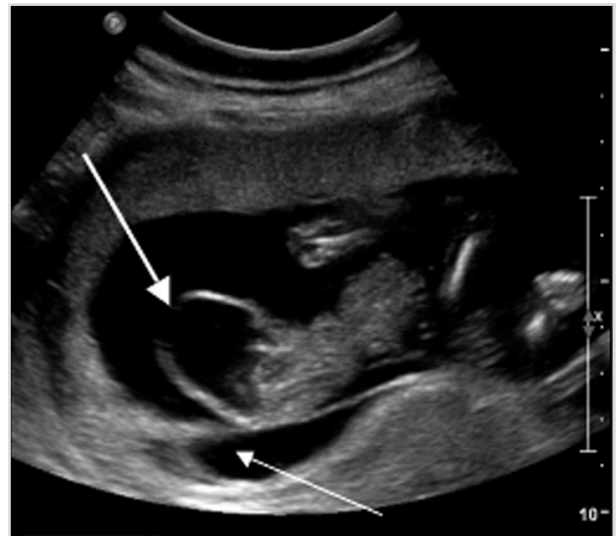


Figure 2. Echographie fœtale à 15 semaines avec perte des repères anatomiques habituels. La flèche supérieure indique une exencéphalie avec hydrocéphalie. On observe également la membrane interamniotique de cette grossesse triple.

de KCL ou de lidocaïne doit être réservée aux grossesses bichoriales étant donné le risque de passage du toxique chez le fœtus sain en cas de grossesse gémellaire monochoriale via les anastomoses vasculaires du placenta.

Dans ce cas-ci, l'interruption concernait la poche la plus proche du col utérin dont la dévitalisation a pu jouer un rôle dans le développement d'une chorioamniotite ascendante (7).

L'incidence des techniques de PMA sur les malformations congénitales est un sujet qui reste controversé. Certaines études évaluant l'issue d'enfants nés par PMA ne montrent pas d'augmentation significative de malformations majeures (8-10). D'autres, plus récentes, ont cependant des conclusions inverses et montrent une majoration significative du risque de malformation variable selon les techniques utilisées (11, 12). Enfin, il existe des arguments en faveur d'une relation entre les techniques de procréation médicale et certains syndromes congénitaux liés à un défaut d'empreinte génomique.

L'empreinte génomique est un mécanisme physiologique spécifique des mammifères euthériens qui se caractérise par l'inactivation fonctionnelle d'un des deux allèles parentaux conduisant à une hémizygotie fonctionnelle chez l'individu.

Ce mécanisme, qui joue un rôle important dans le développement et la régulation de la croissance embryonnaire, implique l'existence de facteurs épigénétiques modulant l'expression des gènes et transmis lors des divisions cellulaires sans modifications des séquences d'ADN.

La méthylation de la cytosine et la déacétylation des histones induisent la condensation de la chromatine et l'absence d'expression des gènes intéressés (13).

Niemitz et Feinberg avancent plusieurs arguments en faveur d'une relation possible entre les techniques de PMA et les mécanismes de la régulation épigénétique de l'expression des gènes qui peuvent influencer la croissance fœtale ou être à l'origine de syndromes malformatifs congénitaux (14).

Les faibles poids de naissances observés chez les enfants issus de grossesses uniques obtenues par techniques de PMA pourraient être mis en rapport avec des modèles animaux de dysrégulation de la croissance fœtale.

Les embryons de souris chez qui on a provoqué une disomie uniparentale (DUP) pour une région du chromosome 11 présentent un retard de croissance intra-utérin quand la DUP est d'origine maternelle ou, au contraire, une macrosomie en cas de DUP d'origine paternelle.

Les techniques de PMA et de culture d'embryons sont responsables chez les ovins et les bovins d'un syndrome de macrosomie fœtale accompagné d'un allongement de la durée de la gestation, de difficultés respiratoires et d'une augmentation de décès périnataux.

Ce syndrome est provoqué par un défaut d'empreinte d'un gène codant pour le récepteur de l'Insulin Like Growth Factor 2 (IGF2) qui se trouve ainsi surexprimé.

Le Syndrome de Beckwith-Widemann (SBW) est caractérisé par une macrosomie fœtale avec macroglossie, défaut de la paroi abdominale antérieure et prédisposition aux cancers en bas âge. Il est provoqué par des défauts des mécanismes d'empreinte d'une série de gènes situés en 11p15. Dans une étude prospective (15), la prévalence de la PMA sur une population de 65 enfants atteints d'un SBW est de 4,6 % contre 0,8 % dans la population générale pour la même période aux Etats-Unis.

Le Syndrome d'Angelman (SA), caractérisé par un retard psychomoteur sévère, une microcéphalie, de l'ataxie et des crises d'épilepsie, est induit par une perte de fonction du gène UBE 3A situé sur le chromosome 15 et normalement exprimé par l'allèle maternel. Des observations ont montré que, dans le cas des enfants nés par des techniques d'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes et atteints d'un SA, celui-ci est lié à un défaut d'empreinte génomique. Ce constat est intéressant dans la mesure où la perte de fonction du gène impliqué est, dans la majorité des cas de SA, imputable à

une micro-délétion de la région 15 q11 q13 et que les défauts d'empreinte ne sont responsables que de 3 % de tous les SA.

CONCLUSION

Les grossesses triples sont à risque de morbidité et de mortalité périnatale accrue, 37% de ces enfants naissent avant 32 semaines et 35 % avec un poids de naissance inférieur à 1.500 g. Le taux de mortalité périnatale est 6 fois supérieur à celui des grossesses uniques et l'on constate 3 à 4 fois plus d'infirmités motrices cérébrales chez les survivants.

Les techniques de PMA sont responsables d'une augmentation de 60 % de grossesses gémellaires et d'un taux quatre fois supérieur de grossesses triples ou de haut rang aux USA entre 1980 et 2001.

Les progrès réalisés dans les techniques de PMA ont actuellement permis de diminuer la morbidité et mortalité périnatales induites par l'augmentation de grossesses multiples. Depuis 2003, en Belgique, la loi limite le nombre d'embryons transférables en fonction de l'âge de la patiente, du rang de la tentative et de la qualité embryonnaire.

Les données actuelles suggérant l'existence d'un lien entre les techniques de PMA et les syndromes liés à un défaut d'empreinte génétique ne pourront être confirmées que par des études à long terme et par l'identification plus précise des mécanismes en cause.

BIBLIOGRAPHIE

1. Russo R, D'Armiento M, Angrisani P, et al.— Limb body wall complex : a critical review and a nosological proposal. *Am J Genet*, 1993, **47**, 893-900.
2. Smrcek JM, Germer U, Krokowski M, et al.— Prenatal ultrasound and management of body stalk anomaly : analysis of nine singleton and two multiple pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003, **21**, 322-328.
3. Daskalakis JG, Nicolaides KH.— Monozygotic twins discordant for body stalk anomaly. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2002, **20**, 79-81.
4. Pysher T.— Discordant malformations in monozygous twins. The amniotic band disruption complex. *Diagn Gynecol Obstet*, 1980, **2**, 221-225.
5. Machin GA.— Some causes of genotypic and phenotypic discordance in monozygotic twin pairs. *Am J Genet*, 1996, **61**, 216-228.
6. Stone J, Berkowitz RL.— Multifetal reduction and selective termination. *Sem Perinat*, 1995, **19**, 363-374.
7. Evans IM, Kramer RL, Yaron Y, et al.— What are the ethical and technical problems associated with multifetal pregnancy reduction. *Clin Obstet Gynecol*, 1998, **41**, 47-54.

8. Place I, Englert Y.— A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived spontaneously and by in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 2003, **80**, 1388-1397.
9. Olivennes F, Kerbrat V, Rufat P, et al.— Follow-up of a cohort of 422 children aged 6 to 13 years conceived by in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 1997, **67**, 284-289.
10. Saunders K, Spensley J, Munro J, et al.— Growth and physical outcome of children conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics*, 1996, **97**, 688-692.
11. Bonduelle M, Wennerholm U B, Loft A, et al.— A multi centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Human Reprod*, 2005, **20**, 413-419.
12. Buckett WM, Chian RC, Holzer H, et al.— Obstetric outcomes and congenital abnormalities after in vitro maturation, in vitro fertilization, and intracytoplasmic sperm injection. *Obstet Gynecol*, 2007, **110**, 885-891.
13. Reik W, Walter J.— Genomic imprinting : parental influence on the genome. *Nat Rev Genet*, 2001, **2**, 21-32.
14. Niemitz EL, Feinberg AP.— Epigenetics and assisted reproductive technology : a call for investigation. *Am J Genet*, 2004, **74**, 599-609.
15. De Baun M, Niemitz EL, Feinberg AP.— Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann Syndrome and epigenetic alteration of Lit1 and H19. *Am J Hum Genet*, 2003, **72**, 156-160.
16. Templeton A.— The multiple gestation epidemic : the role of assisted reproductive technologies. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, **190**, 894-898.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Dr X. Capelle, Service de Gynécologie-Obstétrique,
CHU ND des Bruyères, 4032 Chênée, Belgique.
Email : xavier.capelle@skynet.be